



340257

Exp: 23041.

C07C 87/28, 87/4, 13/24//A61K 27/00

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO

una PATENTE DE INVENCION, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

Dr. A. Wander AG.
(sociedad suiza)

RESIDENCIA Y DOMICILIO

3001 Bern (Suiza)
Monbijoustrasse 115

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d] -ciclohepteno".

INVENTOR:

Don Jeff Hamish Russel (de nac. australiano)

PRIORIDAD:

Patente suiza nº 6781/66 del 10 de Mayo de 1966,

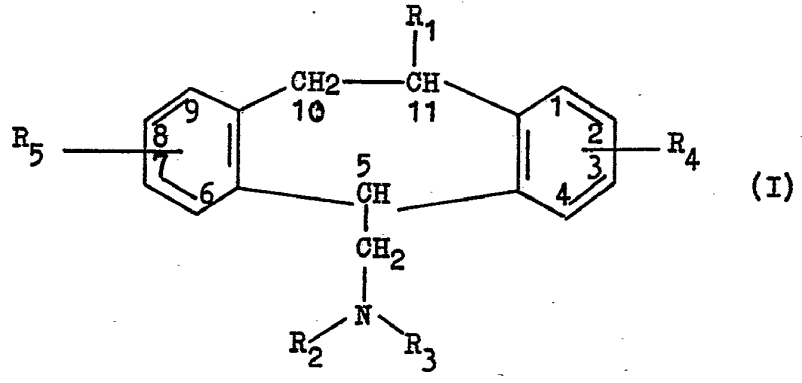
.....

MAYO 1967

340257

1
5
10
15
20
25
30

El objeto del invento es un procedimiento para la preparación de 10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]-cicloheptenos 5-aminometilizados de la fórmula



así como de sales de adición de ácido de los mismos. En la fórmula I, significa R_1 un átomo de hidrógeno o un grupo inferior de alquilo, R_2 representa un grupo inferior de alquilo, alquenoilo o alquinilo, y R_3 significa un grupo inferior de alquilo. Los restos R_4 y R_5 , uno de ellos significa un átomo de hidrógeno y el otro un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo inferior de alquilo.

Bajo el término de grupo inferior de alquilo, alquenoilo o alquinilo se entiende uno con un máximo de 3 átomos de C.

Los compuestos mencionados muestran, como se puede observar en la prueba de electro-choque (método de Goodmann y otros; J. Pharmacol - 108, 168 (1953)) fuerte actividad anticonvulsiva y por ello entra en consideración como antiepilépticos.

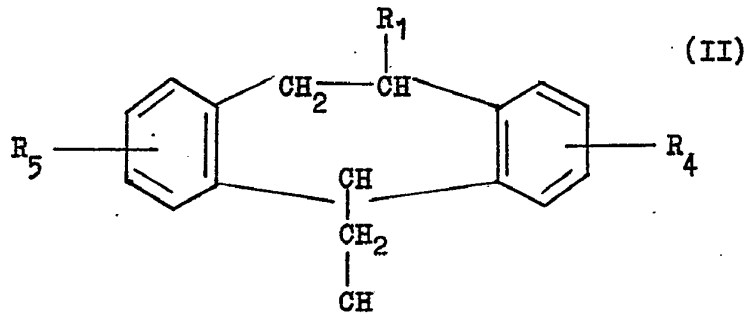
Los compuestos según la fórmula I se obtienen



340257

- 2.-

1 cuando se hace reaccionar ésteres reaccionables de alcoholes
de la fórmula:



10 en la que R_1 , R_4 y R_5 tienen el significado mencionado, con
una amina de la fórmula HNR_2R_3 , en que R_2 y R_3 tienen el
significado mencionado.

15 La reacción puede tener lugar por calentamiento
moderado hasta fuerte de los participantes en la reacción
en un disolvente inerte adecuado, como benzol, toluol o xi-
lol y en presencia de un exceso de la amina empleada o de
otra base enlazadora de ácido, como trietilamina. Como éste
res reaccionables de alcoholes de la fórmula II resultan
especialmente adecuados ésteres de hidrácido de halógeno o
20 de ácido p-toluolsulfónico.

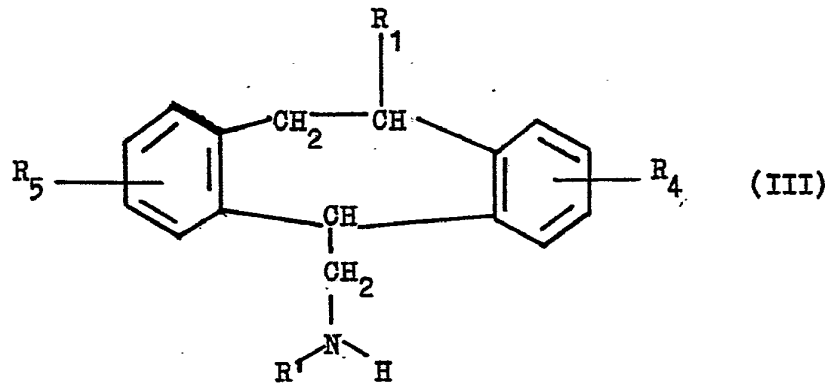
25 Los ésteres necesarios como materiales de partida
pueden obtenerse por esterificación de alcoholes de la fór-
mula II, por ejemplo, con cloruro de tionilo. Los alcoho-
les, por su parte pueden obtenerse por reducción de corres-
pondientes ácidos, que por su parte son accesibles desde
trinilos correspondientes.

30 Los compuestos según la fórmula I se obtienen



340257

además, cuando aminas primarias o secundarias de la fórmula:



en que R_1 , R_4 y R_5 tienen el significado mencionado y R' es un átomo de hidrógeno o un grupo bajo de alquilo, alquenilo o alquinilo, se alquilizan, alquenilizan o alquinilizan para obtener la amina terciaria deseada.

La alquilización puede efectuarse por reacción con correspondientes aldehídos empleando un medio de reducción, como ácido fórmico, o bien, también una alquenilización o alquinilización, por reacción con ésteres reaccionables de alcoholes correspondientes, especialmente de halogenuros.

Las aminas primarias necesarias como materiales de partida se obtienen ventajosamente por reducción de correspondientes nitrilos. Las aminas secundarias se producen, por ejemplo, en la reacción de ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula II con aminas de la fórmula H_2N-R_2 .

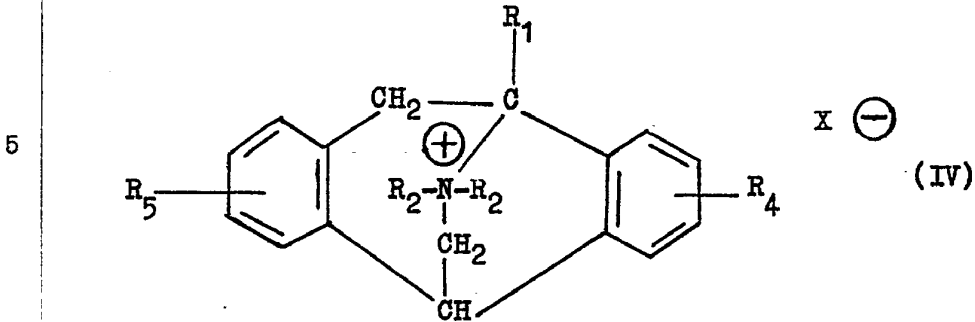
En tanto en la fórmula I significan R_2 y R_3 grupos de alquilo, también pueden obtenerse los compuestos deseados cuando se disocian reductivamente sales cuaternarias de



340257

1

amonio de la fórmula:



10

en que R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen el significado mencionado y X^- significa un resto de ácido, especialmente un ión de halogeno.

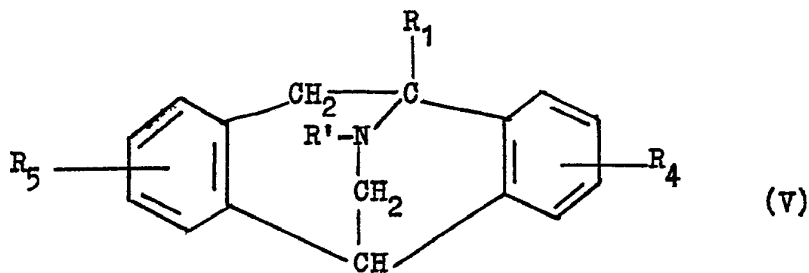
15

La disociación reductiva puede efectuarse, por ejemplo, con amalgama de sodio en solución alcohólica o en solución alcalina con la aleación de níquel de Raney.

20

Las sales cuaternarias de amonio de la fórmula IV, utilizables como materiales de partida, por su parte, pueden obtenerse, por ejemplo, cuando se cuaterniza 5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-cicloheptenos de la fórmula:

25



30

en la que R_1 , R_4 , R_5 y R' tienen el significado mencionado,

10 MAY 1957

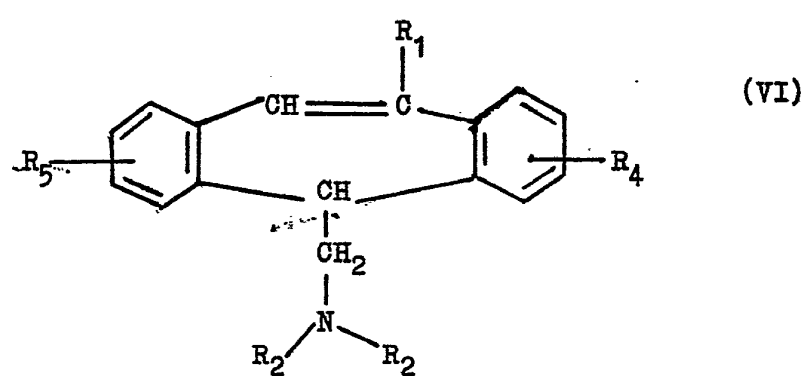
340257

- 5. -

1
5
10
15
20
25
30

con medios alquilizadores, alquenalizadores o alquiliniza-
dores.

Los compuestos con la fórmula I, en que R_2 y R_3
significan grupos de alquilo, finalmente también se obtie-
nen cuando se hidruran 5H-dibenzo [a, d] -cicloheptenos 5-ami-
nometilizados de la fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_4 , y R_5 tienen el significado mencionado.

La hidruración se efectúa ventajosamente en un di-
solvente orgánico, como un alcohol o éster, por tratamiento
con hidrógeno en presencia de un catalizador, como carbón
de paladio, níquel de Raney, platino o semejantes.

Los compuestos obtenidos según este procedimiento
de acuerdo con la fórmula I puede obtenerse y utilizarse,
tanto como bases libres como también en forma de sus sales
de adición con ácidos adecuados, como hidrácidos de halógeno,
ácidos toluolaulfónicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico,
ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malóni-
co, ácido succínico, ácido málico, ácido maleínico o ácido
tártrico.



340257

1 Ejemplo 1

5 2,57 g de 5-clormetil-10,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepteno (punto de ebullición 129 - 132°C /0,3 Torr.) y 1,5 g de dimetilamina se calientan a 110°C durante siete horas en 40 ml de benzol en el tubo de bomba. La mezcla de reacción se enfría después de esto, se lava seis veces con agua y después se agita cuatro veces con ácido clorhídrico 2n. Los extractos acuosos-ácidos se hacen 10 alcalinos con lejía sódica 2n y se agitan cinco veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan una vez con agua, se secan con sulfato sódico y se evaporan. El aceite obtenido se transforma en el hidrocioruro, en lo que, después de cristalización desde metanol/éter, se obtienen 15 2,5 g (83% de la teoría) de hidrocioruro de 5-dimetilaminometil-10,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo[a,d]-cicloheptenos en forma de agujas incoloras del punto de fusión 245-246°C.

Ejemplo 2.

20 6 g de 5-aminometil-10,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepteno (hidrocioruro): punto de fusión 244 - 248°C) se calientan a reflujo durante tres horas con 5,4 g de solución al 35% de formaldehído y 4,65 g de ácido fórmico. La mezcla de reacción se evapora después al vacío se agrega con agua, con lejía sódica 2n se hace alcalina y 25 se agita cinco veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se evaporan. El residuo aceitoso se transforma en el hidroclo



340257

- 7.-

1
5
10
15
20
25
30

ruro, en lo que, después de cristalización desde metanol/éter se obtiene 5,5 g (72% de la teoría) de hidrocioruro de 5-dimetilaminometil-10,11-dihidro-11-metil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno en forma de agujas incoloras con el punto de fusión 245 - 246°C, cuyo producto es idéntico al obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 3

3,0 de 5-metilaminometil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno (hidrocioruro: punto de fusión 256 - 257°C) se calientan a reflujo durante 12 horas con 1,3 g de trietilamina y 21,55 g de bromuro de alilo en 35 ml de toluol. La mezcla de reacción se filtra después de esto, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo aceitoso se transforma en el hidrocioruro, en lo que después de cristalización desde metanol/éter se obtienen 3,5 g (88% de la teoría) de hidrocioruro de 5-(metilalil) aminometil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno en forma de agujas incoloras con el punto de fusión de 205 - 206°C.

Ejemplo 4

10 g de 5-dimetilaminometil-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno (hidrocioruro: punto de fusión 207 - 209°C) se hidruran con hidrógeno a presión normal en 250 ml de etanol absoluto en presencia de níquel de Raney a 45°C. Después, la mezcla de reacción, para separar del catalizador, se filtra y seguidamente se evapora. Se obtienen 9,7 g (97% de la teoría) de un residuo aceitoso compuesto de 5-dimetila-



340257

- 8.-

1

minometil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno. Por
tratamiento de este residuo con ácido clorhídrico etanólico
se obtiene el correspondiente hidrocioruro, que después de
cristalización desde metanol/éter presenta el punto de fusión

5

290 - 291°C.

Ejemplo 5

10

A una suspensión de 1,35 g de metoyoduro de N-me-
til-5,11-metilenimino-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohep-
teno (punto de fusión 236 - 237°C) en 15 ml de lejía sódica
al 20%, enfriando y agitando se agrega en pequeñas porciones
1,4 g de aleación de níquel de Raney. Después de esto la
mezcla de reacción se sigue agitando durante 4 horas y len-
tamente se calienta a 40°C. Después de enfriar, la mezcla
de reacción se agita cinco veces con éter. Los extractos de
éter se extraen cuatro veces con ácido clorhídrico 2n y los
extremos clorhídricos se hacen alcalinos con lejía sódica al
30% y se agitan cinco veces con éter. Los extractos de éter
se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se evaporan.

15

20

El residuo aceitoso obtenido se transforma en hidrocioruro,
en lo que, después de cristalización desde metanol/éter, se
obtienen 0,64 g (62% de la teoría) de hidrocioruro de 5-dime-
tilaminometil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno en
forma de cristales incoloros con el punto de fusión 290-291°C,

25

cuyo producto es idéntico al compuesto obtenido según el
ejemplo 4. En procedimiento análogo al de los ejemplos an-
tes mencionados se obtienen, de los correspondientes materia-
les de partida, además, por ejemplo, los productos indicados
en la Tabla siguiente. En la Tabla tienen R₁, R₂, R₃, R₄ y

30

R₅ el significado antes mencionado.

340257



1
5
10
15
20
25
30

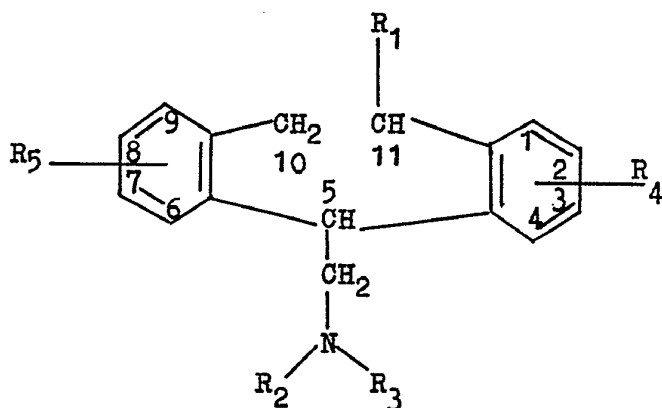
Ejemplo'	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Punto de fusión
6	H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	H	Hidrocloruro: 250°C (descomp.)
7	H	-CH ₂ -C≡CH	-CH ₃	H	H	Hidrocloruro: 214-215°C
8	H	-CH ₃	-CH ₃	2-Cl	H	Hidrocloruro: 301-305°C
9	H	-CH ₃	-CH ₃	2-CH ₃	H	Hidrocloruro: 234-235°C
10	H	-CH ₃	-CH ₃	H	7-Cl	Hidrocloruro: 230-240°C
11	H	-CH ₃	-CH ₃	H	7-CH ₃	Hidrocloruro: 230-231°C
12	H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	H	Hidrocloruro: 255-260°C
13	H	-CH ₃	-CH ₃	1-Cl	H	Hidrocloruro: 254-256°C

N O T A . -

=====

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

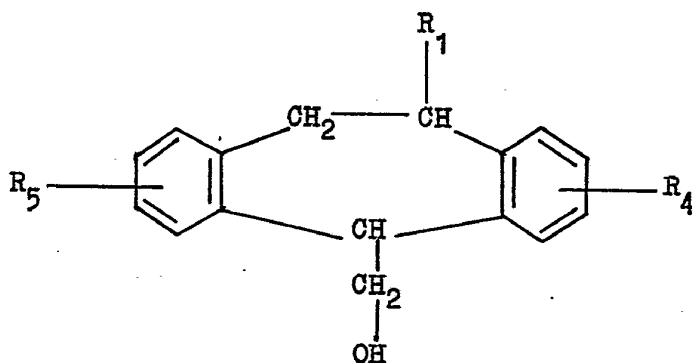
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptenos 5-aminometilizados de la fórmula



en que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo inferior de alquilo, R_2 un grupo inferior de alquilo, alqueno o alquinilo y R_3 un grupo inferior de alquilo, significando los restos R_4 y R_5 , uno de ellos un átomo de hidrógeno y el otro un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo inferior de alquilo, así como de sales de adición de ácido de los mismos, caracterizado porque, o bien

a) se hace reaccionar ésteres reaccionables de alcoholes de la fórmula:

1



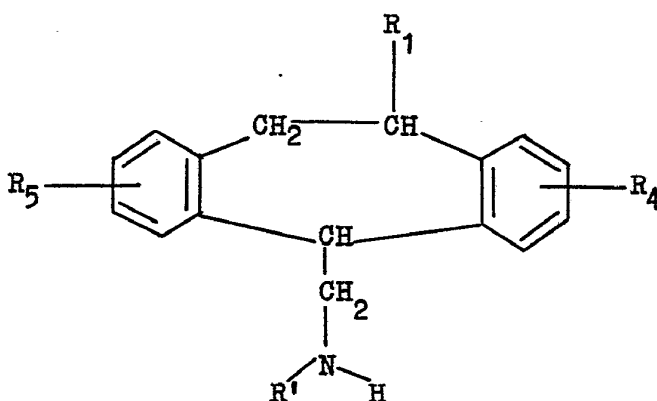
5

10

en que R_1 , R_4 y R_5 tienen el significado mencionado, con una amina de la fórmula HNR_2R_3 , en que R_2 y R_3 tienen el significado mencionado, o porque

b) aminas primarias o secundarias de la fórmula:

15



20

en que R_1 , R_4 y R_5 tienen el significado mencionado y R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo inferior de alquilo, alquenilo, alquinilo, se alquilizan, alquenilizan o alquinilizan para obtener la deseada amina terciaria, o porque

25

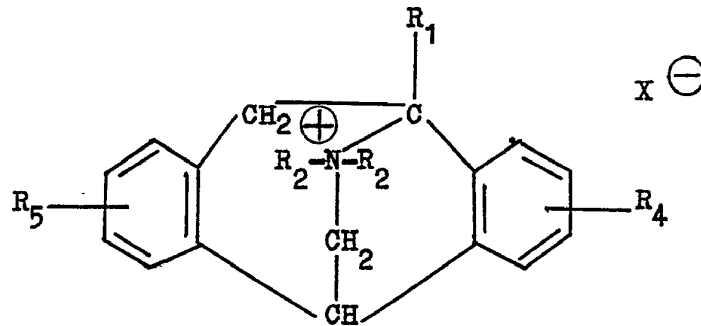


340257

1

c) para la preparación de productos, en que R_2 y R_3 significan grupos de alquilo, se disocian reductivamente sales cuaternarias de amonio de la fórmula

5



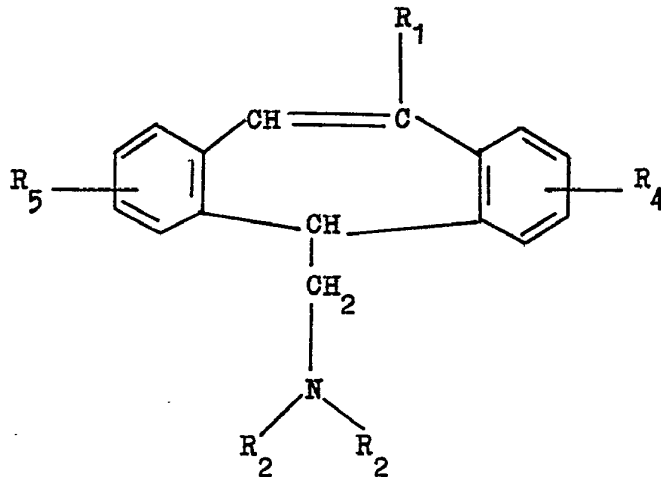
10

en que R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen el significado mencionado y X^{\ominus} representa un resto de ácido, o porque finalmente

15

d) para la obtención de productos, en que R_2 y R_3 significan grupos de alquilo, se hidruran 5H-dibenzo [a,d]cicloheptenos 5-aminometilizados de la fórmula:

20



25



340257

- 13.-

1

en que R_1 , R_2 , R_4 y R_5 tienen el significado mencionado, después de lo cual se aísla el producto de reacción obtenido como base libre o en forma de una sal de adición de ácido.

5

2.- Procedimiento para la preparación de derivados de 10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]-ciclohepteno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10

Madrid, a - 8 MAYO 1967

CARLOS ROEB

P.F.

15

20

25